

Standpunt inzake DME van de Werkgroep Medische Retina van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

Standpunt Diabetisch Macula Oedeem

Versiedatum 01-01-2017

Auteur: Prof. Dr. R.O. Schlingemann, namens het bestuur van de Werkgroep Medische Retina.
Mogelijke conflicterende belangen: Prof. Dr. R.O. Schlingemann: vergoedingen als consultant en spreker voor Novartis Pharma BV en Bayer BV.

Dit Standpunt beschrijft de gevolgen van nieuwe ontwikkelingen op gebied van de diagnostiek en behandeling van DME voor de dagelijkse oogheelkunde praktijk in Nederland

Diabetische retinopathie is een aandoening van het netvlies die optreedt na minimaal 5-10 jaar diabetes mellitus. De visusbedreigende vormen zijn diabetisch macula oedeem (DME), ischemische diabetische maculopathie en proliferatieve diabetische retinopathie (PDR).

Diabetisch macula oedeem (DME)

DME wordt gekenmerkt door ophoping van vocht in het neurale weefsel van de macula van het netvlies. Bij oedeem in het centrum van de macula daalt de visus. Dit oedeem is geassocieerd met retinale vaatlekkage en focale retinale vaatveranderingen zoals capillaire non-perfusie, microaneurysmata, bloedingen, en depositie in de retina van harde exsudaten. Systemische factoren zoals bloeddruk en lipiden spiegels beïnvloeden het klinisch beloop van DME.

Laserbehandeling van DME: laserbehandeling was tot 2013 de standaardbehandeling van diabetisch macula oedeem, gebaseerd op de ETDRS studie (1,2) waarvan de eerste resultaten in 1985 zijn gepubliceerd. In deze studie werd gevonden dat gerichte en/of focale laserbehandelingen van de macula bij patiënten die voldoen aan specifieke criteria voor klinisch significant macula oedeem, het optreden van ernstig visusverlies met 50% kan reduceren. De laserbehandelingen leiden meestal niet tot visusverbetering en moeten vaak enkele malen (om de 4 maanden) uitgevoerd worden tot een stabiele situatie is bereikt. Het kan meer dan een jaar duren voordat laserbehandeling maximaal effectief is en het effect kan zeer langdurig zijn. Een deel van de patiënten wordt ondanks deze behandeling echter toch slechtziend. Complicaties van laserbehandeling zijn centrale scotomen, het in de loop van enkele jaren uitbreiden van de laserlittekens tot (subfoveale) retina atrofie en subretinale neovascularisatie (3,4).

Corticosteroiden: Sinds 10 jaar worden intra-oculair toegediende corticosteroiden zoals triamcinolon en dexamethason toegepast voor de behandeling van DME. Corticosteroiden kunnen het oedeem sterk reduceren maar kunnen ernstige bijwerkingen hebben, op zowel de korte als de lange termijn na herhaalde toediening, bijvoorbeeld cataract en glaucoom.

Ondanks een groot aantal case series die een gunstig effect beschrijven is het aantal gepubliceerde randomized controlled trials (RCT's) beperkt. In deze studies zijn verschillende doseringen en toedieningsvormen van triamcinolon gebruikt met wisselende follow-up waardoor de resultaten niet volledig vergelijkbaar zijn. In een kleine RCT met circa 70 patiënten vonden Gillies et al. bij patiënten behandeld met intra-oculair triamcinolon gedurende een periode van 2 jaar een beter visusbeloop dan bij standaard behandeling. Vrijwel alle patiënten in de triamcinolon groep hadden echter cataract chirurgie nodig in deze periode (5). In een grote studie van het DRRCR network, waarbij over een periode van 3 jaar doseringen van 1 en 4 mg intra-oculair triamcinolon werden vergeleken met de standaardbehandeling met laser, werd geen voordeel aangetoond van de behandeling met triamcinolon (6).

In een tweede zeer grote RCT van het DRRCR network waarbij triamcinolon in combinatie met laserbehandeling vergeleken werd met lasertherapie en met anti-VEGF medicatie werd ook na 2

jaar geen verschil aangetoond in visus tussen laserbehandeling en injecties met triamcinolon (7). Intravitreaal triamcinolon kon in deze studie elke 16 weken worden gegeven. Bij een subgroep van patiënten met pseudofakie werd wel een beter effect gezien van triamcinolon vergeleken met laser. In deze studie had 60% van de patiënten behandeld met triamcinolon na 2 jaar een staaroperatie ondergaan, versus 14% in de andere groepen; tevens ontwikkelde circa 50% een significant verhoogde oogdruk, versus 30% in de andere groepen, terwijl patiënten met glaucoom al waren uitgesloten.

Naast het off-label toegepaste triamcinolon zijn in de afgelopen 3 jaar twee slow release preparaten met afgifte van respectievelijk dexamethason en fluocinolon geregistreerd voor de behandeling van DME. Het intravitreale dexamethason implantaat (DEX), Ozurdex, werd eerst in een kleine RCT toegepast bij patiënten met diabetisch macula oedeem (8). Op het eindpunt van 6 maanden had slechts 12% van de patiënten behandeld met Ozurdex een visusstijging van meer dan of gelijk aan 15 letters, versus 7% in de observatie groep (niet statistisch significant). Met dit medicijn werd een klein percentage patiënten gevonden met een verhoogde oogdruk na een korte follow-up (<6 maanden). Een tweede grotere studie, de MEAD trial, bij 1048 patiënten, vond een hoger percentage patiënten met ≥ 15 -letter verbetering in BCVA vanaf baseline tot het einde van de studie in de DEX implant 0.7 mg groep (22.2%) en in de DEX implant 0.35 mg groep (18.4%) dan in de sham groep (12.0%; $P \leq 0.018$), maar de verschillen waren niet groot (17). Cataract ontstond in de fake ogen bij 67.9%, 64.1%, en 20.4%, en een stijging van ≥ 10 -mmHg van de oogdruk in 27.7%, 24.8%, en 3.7% in respectievelijk de DEX implant 0.7 mg, DEX implant 0.35 mg en sham groepen (18).

Het fluocinolon implantaat (FAC), Iluvien, werd onderzocht in 953 patiënten in de FAME trial (19). Na 36 maanden was het verschil in het percentage patiënten dat ≥ 15 -letter verbeterde tussen FAC 0.2 $\mu\text{g}/\text{dag}$ en sham controles significant groter bij chronisch DME (FAC, 34.0% vs. sham, 13.4%; $P < 0.001$), in vergelijking met patiënten met niet-chronisch DME (FAC, 22.3% vs. sham, 27.8%; $P = 0.275$).

Samenvattend, corticosteroiden: Ondanks een duidelijk effect in het verminderen van het anatomisch waarneembare macula-oedeem laten lange termijn studies geen of nauwelijks betere effectiviteit zien van intra-oculaire corticosteroiden dan de standaard behandeling met laser. Daarbij kunnen intra-oculaire corticosteroiden op de korte en lange termijn ernstige bijwerkingen veroorzaken, vooral cataract en glaucoom. Mogelijk wordt in de lange termijn studies een gunstig effect van de steroïden op de visus onderschat door de vorming van cataract, en zijn pseudofake ogen met DME in sommige gevallen wel gebaat bij intra-oculaire corticosteroiden. Daarbij hebben corticosteroiden het voordeel minder frequent te hoeven worden toegediend dan andere vormen van medicatie zoals anti-VEGFs, hoewel wel frequente controles op verhoogde oogdruk noodzakelijk zijn. Iluvien, wat circa drie jaar werkzaam is, wordt aanbevolen bij patiënten met een chronisch DME dat niet goed reageert op andere medicatie, maar alleen nadat een steroïd-respons op de oogdruk is uitgesloten (19,20).

VEGF remmers: Naast een groot aantal case series (9) zijn op dit moment verschillende RCTs gepubliceerd waarbij de VEGF remmers bevacizumab, ranibizumab en aflibercept zijn toegepast bij patiënten met DME.

Bevacizumab: Bevacizumab werd in 2 RCT's onderzocht. In een studie met 150 ogen werd bevacizumab 1,25 mg intravitreaal vergeleken met de combinatie van bevacizumab en intravitreaal triamcinolon en met een groep patiënten behandeld met laser (11). In deze studie hadden patiënten behandeld met bevacizumab na 24 weken een betere visus dan patiënten behandeld met laser. Het aantal patiënten met een visusverbetering van meer dan 2 regels op de Snellen letterkaart bij 36 weken was 37% versus 14,8% van de patiënten behandeld met laser. In een tweede kleinere studie bij 80 patiënten waarbij patiënten werden behandeld met intravitreaal bevacizumab of standaard laser, vonden de onderzoekers na een jaar gemiddeld een visusverbetering van 8,5 letters op de standaard ETDRS letterkaart in de patiëntengroep behandeld met bevacizumab (12).

Ranibizumab: Voor ranibizumab zijn nu zeker 6 studies gepubliceerd met 1-3 jaar follow-up. De RESOLVE studie was een kleine studie waarbij 100 patiënten werden behandeld met maandelijks

injecties met ranibizumab vergeleken met een groep van 49 patiënten behandeld met sham injecties (13). Alle patiënten konden na 3 maanden behandeld worden met laser indien de onderzoeker dat geïndiceerd vond. In deze studie werd een verschil gevonden van circa 11 letters op de standaard ETDRS kaart ten gunste van de groep behandeld met ranibizumab injecties. In een tweede grote studie van het DRCR netwerk werd ranibizumab met direct toegepaste laser vergeleken met ranibizumab met uitgestelde laser, of met laser, of met triamcinolon met direct toegepaste laser (7). In deze studie met 691 patiënten deden de patiënten behandeld met ranibizumab het duidelijk beter dan de andere groepen; met een gemiddeld circa 5-7 letters betere uitkomst op de ETDRS kaart dan patiënten behandeld met laser of triamcinolon met laser. De combinatie van laser en ranibizumab was niet beter dan alleen ranibizumab in de 2 jaar van deze studie. In een derde studie met 345 patiënten, de RESTORE studie, werden ranibizumab injecties vergeleken met ranibizumab in combinatie met laser en vergeleken met alleen laser (14). In deze studie was de primaire uitkomstmaat de gemiddelde visusverbetering ten opzichte van baseline, over een periode van 1 jaar. Bij patiënten behandeld met ranibizumab of ranibizumab met laser was het gemiddelde verschil met baseline circa 6 letters op de standaard ETDRS kaart vergeleken met een gemiddeld verschil van 0,8 letters in de patiëntengroep behandeld met alleen laser. De combinatie van laser en ranibizumab was niet beter dan ranibizumab alleen in de 12 maanden van deze studie. Subgroep analyse van de RESTORE studie liet zien dat alleen patiënten met centraal oedeem in de fovea baat hebben met een behandeling met anti-VEGF ten opzichte van alleen laser. In de READ studie werd laser vergeleken met ranibizumab injecties en werd een verschil gevonden van 7 letters in het voordeel van ranibizumab (15). In de RISE en RIDE studies tenslotte werden patiënten gedurende 3 jaar maandelijks met ranibizumab of sham injectie behandeld. In deze studies won 18.1% van de sham behandelde patiënten ≥ 15 letters versus 44.8% van de 0.3-mg ranibizumab groep (16). In al deze studies werd een duidelijk effect gezien van de anti-VEGF medicatie op secundaire parameters zoals OCT metingen van de retinale dikte. Statistisch significant voorkomende bijwerkingen waren beperkt tot complicaties van de injectieprocedure, met endoftalmitis als ernstigste aandoening. Op basis van de bekende bijwerkingen van bevacizumab bij systemische toediening, blijft waakzaamheid geboden bij oogheelkundige toepassing van ranibizumab en bevacizumab voor een mogelijk verhoogde incidentie van arteriële trombo-embolische aandoeningen zoals CVA en hartinfarct, vooral bij patiënten met diabetes mellitus.

In 2011 is ranibizumab in Europa geregistreerd voor de indicatie diabetisch macula oedeem.

Aflibercept: In de VIVID en VISTA studies (21) werd bij 872 patiënten met injecties om de 4 of 8 weken of laser een gemiddelde winst in BCVA gevonden van baseline tot week 148 van respectievelijk 10.4, 10.5, en 1.4 letters ($P < 0.0001$) in VISTA en 10.3, 11.7, en 1.6 letters ($P < 0.0001$) in VIVID. Het percentage ogen dat ≥ 15 letters won vanaf baseline was respectievelijk 42.9%, 35.8%, en 13.6% ($P < 0.0001$) in VISTA en 41.2%, 42.2%, en 18.9% ($P < 0.0001$) in VIVID. Er was ook een hoger percentage verbetering van ≥ 2 stappen in de Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) score in zowel de VISTA (29.9% en 34.4% vs. 20.1% [$P = 0.0350$]) als in de VIVID studie (44.3% en 47.8% vs. 17.4% [$P < 0.0001$]).

Vergelijkende studies: In de Protocol T studie van het DRCRnet werden bevacizumab, aflibercept en ranibizumab direct met elkaar vergeleken bij 660 patiënten (22). Het mediane aantal injecties bedroeg 5, 6, en 6 in het 2e jaar en 15, 16, en 15 over 2 jaren in respectievelijk de aflibercept, bevacizumab, en ranibizumab groep. Dit verschil was niet statistisch significant. Focal/grid laser werd toegepast in respectievelijk 41%, 64%, en 52% (aflibercept vs. bevacizumab, $P < 0.001$; aflibercept vs. ranibizumab, $P = 0.04$; bevacizumab vs. ranibizumab, $P = 0.01$). Na 2 jaar was de gemiddelde BCVA toegenomen met respectievelijk 12.8, 10.0, en 12.3 letters ($p > 0.05$). Er werd een statistisch significant verschil in visusverbetering gevonden afhankelijk van de visus bij baseline ($P = 0.02$). Bij een slechtere baseline BCVA (visus < 69 ETDRS letters overeenkomend met Snellen 0,4-0,5), werd een gemiddelde verbetering gevonden van respectievelijk 18.1, 13.3, en 16.1 letters (aflibercept vs. bevacizumab, $P = 0.02$; aflibercept vs. ranibizumab, $P = 0.18$; ranibizumab vs. bevacizumab, $P = 0.18$). Bij een betere BCVA bij baseline (≥ 69 ETDRS letters, overeenkomend met Snellen visus $\geq 0,4-0,5$), was de verbetering gelijk met respectievelijk 7.8, 6.8, en 8.6 letters ($P > 0.10$). Hoewel het verschil

tussen aflibercept en ranibizumab bij 2 jaar niet significant was, was de 'area under the curve' voor aflibercept gunstiger dan voor ranibizumab gedurende de 2 jaar looptijd van de studie.

Samenvattend, VEGF remmers. Voor bevacizumab, aflibercept en ranibizumab is er bewijs uit RCT's dat behandeling met deze medicatie een beter resultaat oplevert op termijn van 1-3 jaar dan een behandeling met alleen laser. De kwaliteit en kwantiteit van het bewijs met betrekking tot bevacizumab (2 RCT's met tekortkomingen, circa EBM niveau A2) zijn minder dan het bewijs dat beschikbaar is voor ranibizumab en aflibercept (>7 RCT's, circa EBM niveau A1). De effectiviteit van anti-VEGF is duidelijk hoger dan van een behandeling met corticosteroiden, maar er zijn wel meer behandelingen nodig. Daarbij zijn er ook aanwijzingen dat de progressie van de diabetische retinopathie wordt afgeremd. Bij patiënten met een visus lager dan 0,4-0,5 zijn met aflibercept en in iets mindere mate ook met ranibizumab duidelijk betere uitkomsten gerapporteerd dan met bevacizumab in een directe vergelijking (22).

Geschatte kosten van de huidige behandelingen voor DME

Triamcinolon/Triesence	€ 40-100 per injectie
Dexamethason implant	ca € 1.100.- per injectie
Fluocinolon implant	> € 5.000.- per injectie
Bevacizumab	ca € 50.- per injectie
Ranibizumab	ca € 1.000.- per injectie
Aflibercept	ca € 900.- per injectie

Aanbevelingen:

1. Laserbehandeling blijft de standaard behandeling voor patiënten met DME met klinisch significant macula oedeem op basis van ETDRS criteria (1,2) als er geen sprake is van centraal oedeem. Hierbij wordt aanbevolen alleen focale laserbehandeling toe te passen en een veilige afstand van 1000-1500 µm van het fixatiepunt te bewaren.
2. Anti-VEGF behandeling is voor patiënten met centraal DME en visusdaling de behandeling van eerste keus. Het tevens uitvoeren van een laserbehandeling heeft geen betere visus tot gevolg en kan achterwege worden gelaten, mede vanwege de (late) bijwerkingen van laser coagulaten in de fovea.
-Bij patiënten met een visus >0,4 heeft bevacizumab als primaire behandeling de voorkeur
-Bij patiënten met een visus <0,5 heeft aflibercept of ranibizumab als primaire behandeling de voorkeur
3. Bij de combinatie van centraal oedeem en focale lekkage buiten de fovea wordt, naast de behandeling met anti-VEGF, aanvullende focale laserbehandeling wel aanbevolen, mits bij conventionele lasertherapie een veilige afstand van 1000-1500 µm van het fixatiepunt wordt aangehouden.

Opmerkingen.

Off-label gebruik van bevacizumab en triamcinolon: Na informeren van de patiënt, waarbij het verschil in registratie-status tussen ranibizumab en aflibercept enerzijds en bevacizumab anderzijds en de betere kwaliteit van de beschikbare RCT's voor aflibercept en ranibizumab, dienen te worden belicht, kan gekozen worden voor off-label gebruik van bevacizumab. Bij onvoldoende klinische respons op bevacizumab (3-6 injecties) wordt een vervolgbehandeling met aflibercept of ranibizumab aanbevolen, gezien de mogelijkheid van een individueel verschil in werkzaamheid van de verschillende medicijnen, en de uitkomsten van de Protocol T studie (22). Bij een onvoldoende respons op anti-VEGF kan een behandeling met corticosteroiden overwogen worden onder inachtneming van de mogelijke bijwerkingen. Het DEX implant 0,7 mg en het fluocinolon implant zijn geregistreerd, triamcinolon/triesence zijn off-label-use. Het fluocinolon implantaat kan worden overwogen bij patiënten met een chronisch DME dat niet goed reageert op andere medicatie, nadat een steroidrespons op de oogdruk is uitgesloten.

Overige overwegingen:

- Indicatiestelling DME: ETDRS criteria, visus, centrale retinadikte op OCT en fluorescentie angiogram.
- Uitkomst indicatoren bij DME en indicatiestelling herbehandeling of afbreken behandeling: visus en retinadikte en cystoïde veranderingen bepaald met OCT
- Bij alle patiënten met DME dienen glycemische instelling, bloeddruk en lipidenspiegels volgens de richtlijnen behandeld te worden. De oogarts dient zich hiervan te vergewissen.
- Bij ernstige onbehandelde proliferatieve diabetische retinopathie kan anti-VEGF medicatie binnen enkele dagen leiden tot tractie-ablatio retinae van de macula. Bij alle patiënten met DME dient daarom voor de behandeling met anti-VEGF medicatie ernstige onbehandelde proliferatieve diabetische retinopathie te worden uitgesloten.
- Kosten-baten studies zijn nog niet beschikbaar voor de nieuwe behandelingen van DME beschreven in deze richtlijn.

Referenties

- 1 (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch. Ophthalmol. 103, 1796-1806
2. (1987) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS Research Group). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Study Report Number 2. Ophthalmology 1987;94: 761–74
- 3 Chew,E.Y. et al. (2003) The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: the early treatment diabetic retinopathy follow-up study. Ophthalmology 110, 1683-1689
- 4 Schatz,H. et al. (1991) Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Arch. Ophthalmol. 109, 1549-1551
- 5 Gillies,M.C. et al. (2006) Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. Ophthalmology 113, 1533-1538
- 6 Beck,R.W. et al. (2009) Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. Arch. Ophthalmol. 127, 245-251
- 7 Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118:609-14.
- 8 Haller,J.A. et al. (2010) Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch. Ophthalmol. 128, 289-296
- 9 Nicholson,B.P. and Schachat,A.P. (2010) A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 248, 915-930
- 10 Cunningham,E.T., Jr. et al. (2005) A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmology 112, 1747-1757
- 11 Soheilian,M. et al. (2009) Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. Ophthalmology 116, 1142-1150.
- 12 Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, Peto T, Egan C, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. Arch Ophthalmol. 2012;130:972-9

- 13 Massin,P. et al. (2010) Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 33, 2399-2405
14. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011, 118: 615-25
15. Nguyen, Q.D. et al. (2010) Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*, Volume 117, pp. 2146-2151.
16. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 ;119:789-801
17. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group.. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904-14
18. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, Varano M, Gomes AM, Li XY, Cui H, Lou J, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group.. Intraocular pressure in patients with Diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year mead study. *Retina*. 2016 Jun;36(6)
19. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, Weber M, Danis RP, Kuppermann BD, Bailey C, Billman K, Kapik B, Kane F, Green K; FAME Study Group.. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1892-903
20. Massin P, Erginay A, Dupas B, Couturier A, Tadayoni R. Efficacy and safety of sustained-delivery fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with chronic diabetic macular edema insufficiently responsive to available therapies: a real-life study. *Clin Ophthalmol*. 2016 Jul 8;10:1257-64
21. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Holz FG. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2376-2385
22. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9